

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 3302 126 A 1

51 Int. Cl. 3:
C 07 D 471/04
C 07 D 495/04

21 Aktenzeichen: P 33 02 126.0
22 Anmeldetag: 22. 1. 83
43 Offenlegungstag: 26. 7. 84

DE 3302 126 A 1

71 Anmelder:

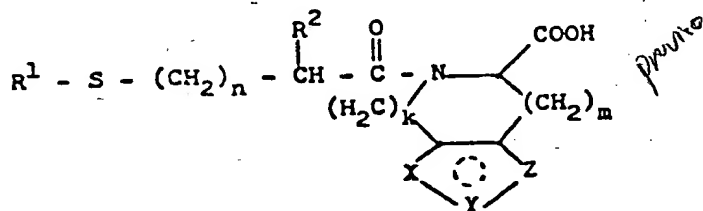
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

72 Erfinder:

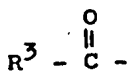
Schnorrenberg, Gerd, Dr., 6507 Ingelheim, DE; Roos, Otto, Dr., 6501 Schwabenheim, DE; Lösel, Walter, Dr.; Wiedemann, Ingrid, Dr., 6535 Gau-Algesheim, DE; Gaida, Wolfram, Dr., 6507 Ingelheim, DE; Hoefke, Wolfgang, Dr., 6200 Wiesbaden, DE

54 Aminosäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Verwendung

Die Erfindung betrifft neue Aminosäure-Derivate der allgemeinen Formel



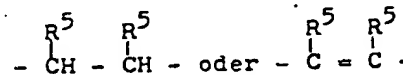
in der
R¹ Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, einen Benzylrest oder einen Rest der Formel



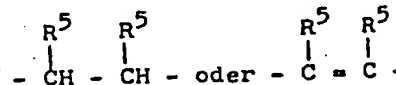
R² Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,
R³ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest,

n 0, 1 oder 2,
k und m jeweils 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus k und m 1 oder 2 ist.

X, Y und Z Sauerstoff, Schwefel, NR⁴, CH⁵, CHR⁵,



bedeutet, mit der Maßgabe, daß nur einer der Reste X, Y und Z Sauerstoff, Schwefel



und ein oder zwei der Reste X, Y und Z NR⁴ bedeuten können,

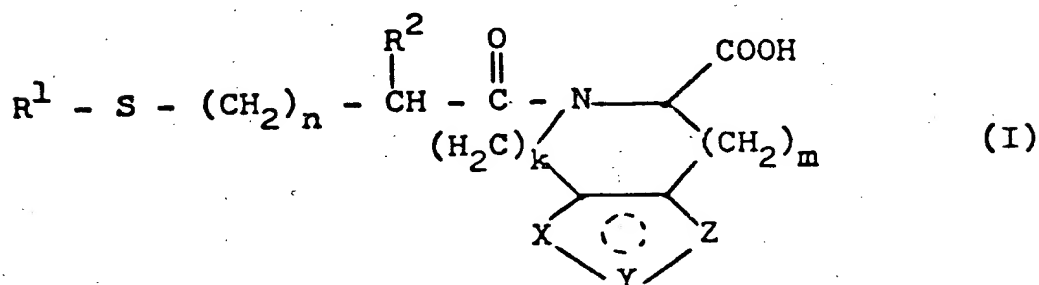
R⁴ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R⁵ Wasserstoff oder zusammen mit einem weiteren vicinal stehenden Rest R⁵ einen Phenylring bedeutet und deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung, pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Die neuen Aminosäure-Derivate besitzen eine langanhaltende, blutdrucksenkende Wirkung, die auf einer Hemmung

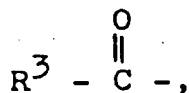
Patentansprüche

1. Neue Aminosäure-Derivate der allgemeinen Formel



in der

R¹ Wasserstoff, einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen Phenylrest, einen Benzylrest oder einen Rest der Formel



R² Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylalkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen,

R³ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest,

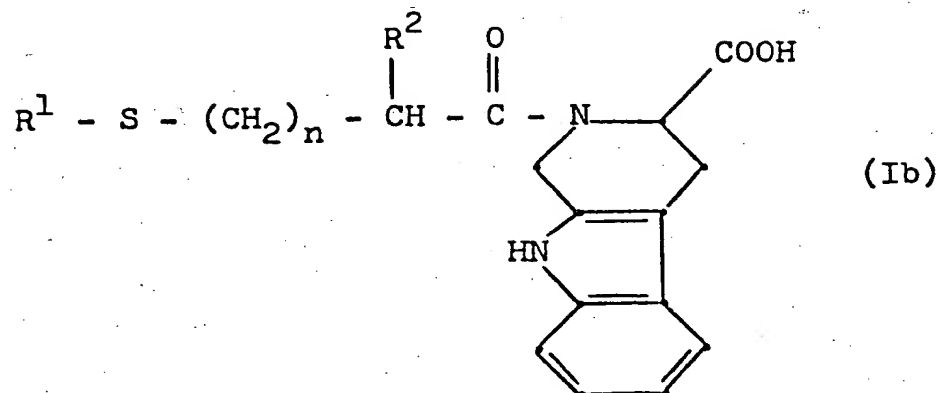
$n = 0, 1$ oder 2 ,

k und m jeweils 0, 1 oder 2, wobei die Summe aus k und m 1 oder 2 ist,

X, Y und Z Sauerstoff, Schwefel, NR⁴, CR⁵, CHR⁵,

- $\overset{\text{R}^5}{\underset{|}{\text{CH}}} - \overset{\text{R}^5}{\underset{|}{\text{CH}}} -$ oder $- \overset{\text{R}^5}{\underset{|}{\text{C}}} = \overset{\text{R}^5}{\underset{|}{\text{C}}} -$ bedeutet, mit der Maßgabe, daß nur einer der Reste X, Y und Z Sauerstoff,

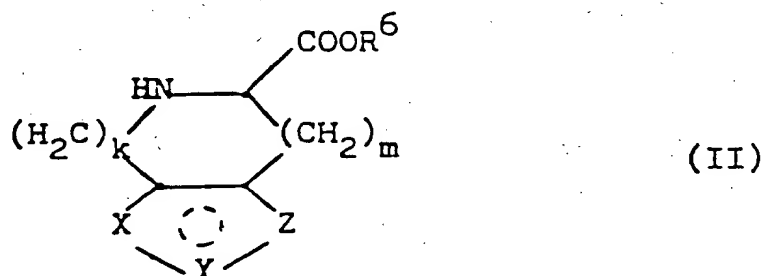
5. Aminosäure-Derivate der allgemeinen Formel



in der die Reste R^1 , R^2 und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen sowie deren Salze.

6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrischen C-Atome der Mercaptocarbonsäure in der D-Form und die der Aminosäure in der L-Form vorliegen.

7. Verfahren zur Herstellung neuer Aminosäure-Derivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der X , Y , Z , k und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und
 R^6 Wasserstoff, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4

8. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der Formel I oder deren Salze in Kombination mit üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
9. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend als Wirkstoff eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I in Gemisch mit anderen bekannten Saluretika beziehungsweise Diuretika und/oder Antihypertonika.
10. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu üblichen pharmazeutischen Anwendungsformen verarbeitet.
11. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 als Hypotensiva.

R^4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

R^5 Wasserstoff oder zusammen mit einem weiteren vicinal stehenden Rest R^5 einen Phenylring.

Die an die Pyrrolidin- beziehungsweise Piperidin-carbonsäure ankondensierten Fünf- oder Sechsringheterocyclen können gesättigt oder ungesättigt sein. Bevorzugte Heterocyclen sind: Furan, Pyrrol, Thiophen, Benzofuran, Indol, Benzothiophen, Oxazol, Imidazol, Thiazol, Isoxazol, Pyrazol, Pyrrolidin, Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Pyridin, Pyridazin, Chinolin, Isochinolin oder Piperidin.

Die neuen Verbindungen weisen im allgemeinen mehrere Asymmetriezentren auf und liegen daher als Diastereomere oder in Form ihrer Racemate beziehungsweise ihrer racemischen Gemische vor. Die Erfindung umfaßt sowohl die racemischen Gemische als auch die einzelnen Diastereomeren. Bevorzugt sind diejenigen Enantiomeren, bei denen die asymmetrischen C-Atome der Mercaptocarbonsäure in der D- und die der Aminosäure in der L-Konfiguration vorliegen.

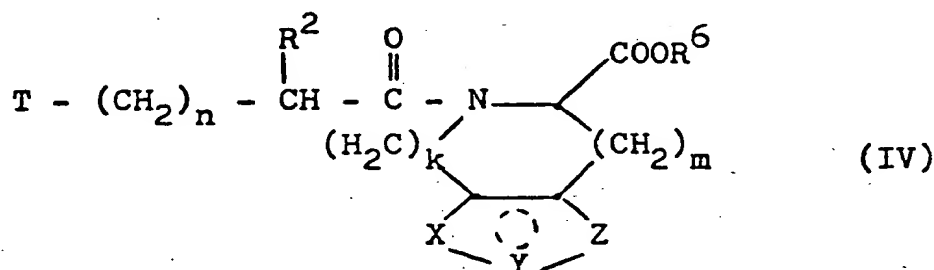
Die Verbindungen der Formel I können als freie Säuren, als Alkali- oder Erdalkalisalze, z.B. als Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Magnesiumsalz, oder als Salze mit Aminen, wie Trimethylamin oder Pyridin, vorliegen.

Die neuen Stoffe der allgemeinen Formel I können nach verschiedenen Verfahren erhalten werden:

- a) Durch Umsetzung eines Aminosäure-Derivats der allgemeinen Formel II

Als Basen können Alkali- oder Erdalkalicarbonate oder -hydroxide und tertiäre Amine wie Triethylamin, Tri-n-butylamin, N-Alkylmorpholine, Pyridin, 4-(Dimethylamino)pyridin oder Picolin verwendet werden. Nach erfolgter Kondensation wird eine etwa vorhandene Estergruppe nach den bekannten Methoden, beispielsweise durch saure oder alkalische Verseifung oder katalytische Hydrogenolyse, abgespalten und so Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

b) Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen besteht in der Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



mit einem Mercaptan



In diesen Formeln haben R^1 , R^2 , R^6 , n , k und m die oben erwähnte Bedeutung; T bedeutet einen nucleofugen Rest, z.B. Halogen, Tosyl oder Mesyl.

7 12

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II können, je nach Bedeutung der Reste X, Y und Z, erhalten werden beispielsweise durch Umsetzung von

- a) Tryptamin und Glyoxylsäure
(B. T. Ho et al, J. Pharm. Sci. 57,
269 - 274 (1968))
- b) Thiophen-2-ethylamin und Glyoxylsäure
(J. P. Moffrand, Heterocycles, 16, 35 - 37 (1981))
- c) Tryptophan und Formaldehyd
(D. G. Harvey et al, J. Chem. Soc. 1941, 153-159)
- d) Histidin und Formaldehyd
(M. Cain et al, Heterocycles 19,
1003 - 1007 (1982))

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel III ist beschrieben von E. Larsson, Svensk. kem. Tidskr. 55, 168 (1943).

N-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure

Die Mercaptoalkanoylaminosäuren der allgemeinen Formel I besitzen eine starke, langanhaltende blutdrucksenkende Wirkung. Diese beruht auf einer Hemmung des Angiotensin I Converting Enzyms und damit einer Blockierung der Bildung des Vasokonstriktors Angiotensin II aus Angiotensin I. Darüber hinaus wirken die neuen Verbindungen hemmend auf das für den Bradykinin-Abbau verantwortliche Enzym Kininase II, das als identisch mit dem oben genannten Converting Enzym gilt. Da Bradykinin eine gefäßerweiternde Wirkung besitzt, wird der blutdrucksenkende Effekt durch diese zusätzliche Wirkung verstärkt. Die durch Bradykinin erzeugte Blutdrucksenkung an normalen Ratten wird durch die neuen Verbindungen verstärkt.

Die Anwendung kann intravenös, subkutan oder peroral erfolgen. Die Dosierung bei peroraler Gabe liegt bei 20 bis 200 mg je Einzeldosis. Bei intravenöser Gabe oder gleichzeitiger Verabreichung mit Diuretika ist eine Herabsetzung der Dosis angebracht.

Für die Anwendung in der Therapie werden die neuen Verbindungen mit üblichen pharmazeutischen Füll- oder Trägerstoffen, Streck-, Spreng-, Binde-, Gleit-, Dickungs- oder Verdünnungsmitteln gemischt.

Als pharmazeutische Zubereitungsformen kommen zum Beispiel Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver in Frage, wobei gewünschtenfalls weitere bekannte Wirkstoffe, z.B. Saluretika, Diuretika und/oder Antihypertonika zugefügt werden können.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure und unter Zugabe geeigneter Lösungsvermittler hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die einen oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung:

13 18

Beispiel 2N-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-carbonsäure

Zu einer Lösung aus 3 g 2,3,4,9-Tetrahydro-1H-pyrido-[3,4-b]indol-1-carbonsäure in 13,9 ml 1 n Natronlauge, 250 ml Dioxan und 100 ml Dimethylformamid werden gleichzeitig 2,5 g 3-(Acetylthio)-2-methylpropionylchlorid und 7 ml 2 n Natronlauge getropft und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dioxan wird abdestilliert, Wasser zugegeben und die Lösung mit Essigester extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol/Essigester (10:1:1)). Die entsprechenden Fraktionen werden mit 12 ml konzentrierter Ammoniak-Lösung und 25 ml Wasser 2 Stunden bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Die Lösung wird mit Essigester extrahiert, die wäßrige Phase mit 2 n HCl angesäuert und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird mit Ether verrieben, die Kristalle abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2,4 g (= 50 % d.Th.) der Titelverbindung als schwach gelbe Kristalle vom Fp. 115°C (Zersetzung).

Beispiel 4N-(3-Mercapto-2-methylpropanoyl)-L-4,5,6,7-tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure

Zu einer Lösung von 6,1 g L-4,5,6,7-Tetrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-6-carbonsäure und 30 ml 2 n Natronlauge werden bei 0°C gleichzeitig 15 ml 2 n Natronlauge und 5,8 g 3-Acetylthio-2-methylpropionylchlorid zugetropft und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Essigester extrahiert und die wäßrige Phase mit 2 n Salzsäure angesäuert. Es wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit wasserfreiem Ethanol digeriert, vom Salz abfiltriert und das Ethanol abdestilliert. Das gelbe Öl wird in Isopropanol gelöst und in Ether eingetropft. Ausgefallenes wird abgesaugt und getrocknet. Die Acetylgruppe wird, wie in Beispiel 3 beschrieben, mit wäßriger Ammoniak-Lösung abgespalten. Man erhält 3,3 g (= 69 % d.Th.) weiße Kristalle vom Fp. 218°C (Zersetzung).

N 22

b) Tabletten

Wirkstoff gemäß Anspruch 1	100,0 mg
Milchzucker	70,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
lösliche Stärke	7,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg
	<hr/>
	230,0 mg

Herstellung:

Wirkstoff und Magnesiumstearat werden mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke granuliert, das Granulat getrocknet und innig mit Milchzucker und Maisstärke vermischt. Das Gemisch wird sodann zu Tabletten von 230 mg Gewicht verpreßt, die je 100 mg Wirkstoff enthalten.

c) Injektionslösungen

Wirkstoff gemäß Anspruch 1	50,0 mg
Ethanolamin	60,0 mg
Natriumchlorid	20,0 mg
destilliertes Wasser	ad 2 ml

Herstellung:

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in einer ausreichenden Menge destilliertem Wasser gelöst und mit der erforderlichen Menge Wasser auf die gewünschte Konzentration gebracht. Die Lösung wird filtriert und unter aseptischen Bedingungen in 2 ml Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 50 mg Wirkstoff.